



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**
⑩ **DE 197 26 627 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 197 26 627.4
㉔ Anmeldetag: 17. 6. 97
㉕ Offenlegungstag: 24. 12. 98

㉖ Int. Cl.⁶:
C 07 D 319/06
C 07 D 417/06
C 07 D 493/04
C 07 C 59/215
C 07 C 317/46
C 07 F 7/08
C 07 C 49/255
// (C07D 417/06,
303:12,277:24)A01N
43/90,A61K 31/425,
C07C 69/712,43/23,
47/277,49/225

DE 197 26 627 A 1

㉗ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

㉘ Erfinder:
Mulzer, Johann, Prof. Dr., Wien, AT; Mantoulidis,
Andreas, Dipl.-Chem., ., ZZ

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

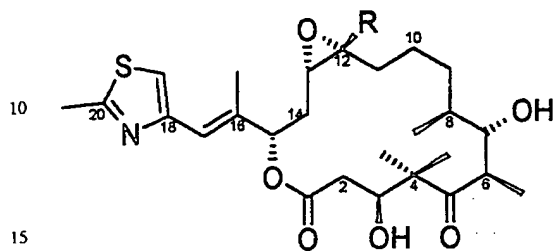
- ㉙ Zwischenprodukte, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilon
- ㉚ Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß heißt Zwischenprodukte, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilon A, Epothilon B oder deren Derivaten.

DE 197 26 627 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß heißt Zwischenprodukte, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilon A, Epothilon B oder deren Derivaten.

Es ist bekannt, daß die Naturstoffe Epothilon A (R = H) und Epothilon B (R = Methyl)

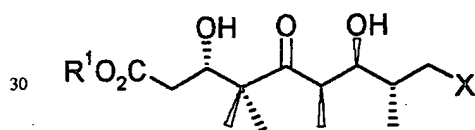


R = H, CH₃

fungizid und cytotoxisch wirken (DE 41 38 042 C2). Nach Hinweisen für eine in vitro Aktivität gegen Brust- und Darm-tumorzelllinien erscheint diese Verbindungsklasse in besonderem Maße interessant für die Entwicklung eines Arzneimittels. Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich daher mit der Synthese dieser makrocyclischen Verbindungen. Jede Arbeitsgruppe geht von anderen Bruchstücken des Makrocyclus aus, um die gewünschten Naturstoffe zu synthetisieren.

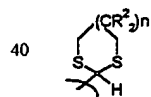
Es bestand daher die Aufgabe, geeignete Bruchstücke vor allem diastereomerenrein bereitzustellen, aus denen sich Epothilon A und Epothilon B und deren Derivate herstellen lassen.

Es wurde nun gefunden, daß die Zwischenstufen der allgemeinen Formeln I

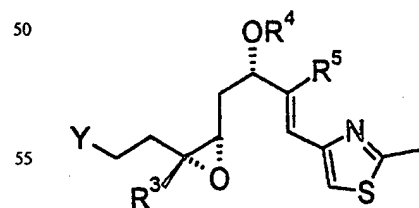


I

worin R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, oder ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest und X OH, Halogen, -SO₂Ph, -SO₂-B oder



mit R² in der Bedeutung von Wasserstoff oder Methyl, B in der Bedeutung von C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Perfluoralkyl und n in der Bedeutung von 0 oder 1 bedeuten, und II



II

worin Y OH, Brom, Iod, R³ Wasserstoff oder Methyl, R⁴ eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe und R⁵ C₁-C₄-Alkyl sein können, geeignet sind für die Synthese von Epothilon A und Epothilon B und deren Derivaten.

Die Estergruppen R¹ können beliebig gewählt werden. Sperrige, unter milden Reaktionsbedingungen entfernbare Ester wie zum Beispiel der tert. Butylester sind bevorzugt.

C₁-C₆-Alkyl bedeutet geradkettige oder verzweigte Alkylreste wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl.

Als substituierter Benzylrest R¹ kommen z. B. p-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl in Frage.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom, Jod, wobei Brom und Jod bevorzugt sind.

Der Phenylring des Phenylsulfonrestes in der Bedeutung von X kann gegebenenfalls beliebige Substituenten tragen zum Beispiel CH₃, CF₃.

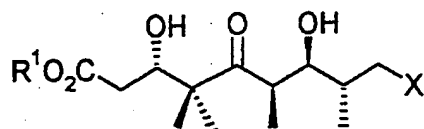
Unter C₁-C₄-Perfluoralkyl sind geradkettige oder verzweigte vollständig fluorierte Alkylreste wie zum Beispiel CF₃, C₂F₅, C₃F₇, C₄F₉ zu verstehen.

Unter einer beliebigen chelatisierungsfähigen Schutzgruppe R⁴ und R⁷ sind zum Beispiel p-Methoxybenzyl, Trimethylsilyl, Tri-isopropylsilyl (TIPS) oder andere Silylether, sowie Benzyl, Tetrahydropyranyl, Methoxymethyl, SEM, Benzoyl, Acetyl zu verstehen. Besitzen zwei nebeneinanderstehende Alkoholfunktionen den Rest R⁷ als Schutzgruppe, so kann dieser auch eine p-Methoxyphenylmethylengruppe sein, die an beide Sauerstoffatome gleichzeitig gebunden ist.

C₁-C₄-Alkyl bedeutet Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl.

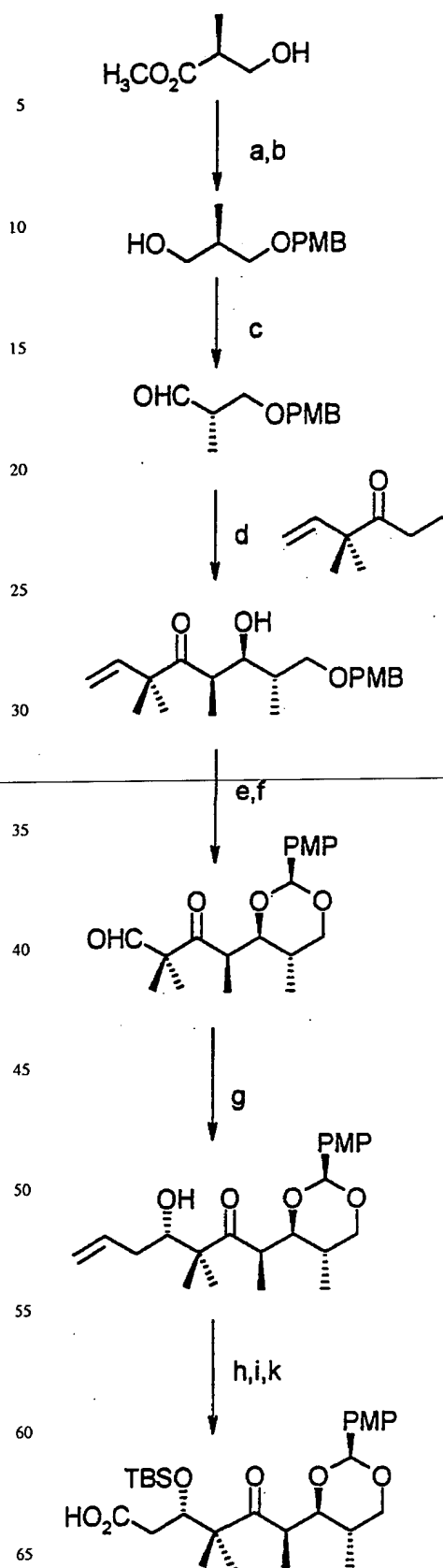
Die Reste R⁸, R⁹, und R¹⁰ können gleich oder verschieden sein und C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten.

Die Zwischenstufe der allgemeinen Formel I



kann diastereomerenrein hergestellt werden.

In Schema 1 ist die Herstellung beispielhaft für R¹ = Wasserstoff und X = OH dargestellt, wobei die Alkoholfunktionen des Endproduktes noch Schutzgruppen tragen, die nach bekannten Methoden abspaltbar sind.



Die Herstellung der Verbindung der Formel I beginnt mit der Reduktion von Methyl-3-hydroxy-(2S)-methylpropio-

nat, das nach Schützen der Hydroxygruppe (a) mit p-Methoxy-benzyl-2,2,2-trichloracetimidat(PMBTCAI) mit Diisopropylaluminiumhydrid (b) zum Alkohol umgesetzt wird. Swern-Oxidation (c) führt zum Aldehyd, der ohne Reinigung weiter umgesetzt wird. Unter den üblichen Bedingungen wird von 2,2-Dimethyl-1-hexen-4-on bei -90°C innerhalb von 30 min. mit Lithiumdiisopropylamid (d) das Lithiumenolat erzeugt, zu dem der ungereinigte Aldehyd in Tetrahydrofuran langsam zugegeben wird. Die Syn-Aldol-Produkte entstehen als Diastereomerenmischung in einem Verhältnis von 79 : 21 und können aufgetrennt werden. Das eingesetzte Keton, 2,2-Dimethyl-1-hexen-4-on, wird leicht durch Reaktion der aus Prenylchlorid mit Magnesium erhaltenen Grignardverbindung mit Propionylchlorid erhalten. Die sekundäre Alkoholfunktion des Syn-Aldol-Hauptproduktes wird als Benzylidenacetal (e) geschützt. Dieses wird unter Zugabe von aktiviertem Molekularsieb und Dichlordicyanobenzochinon unter wasserfreien Bedingungen erhalten. Ozonolyse (f) der terminalen Vinylgruppe setzt den Aldehyd frei, der einer Allylbromierung unterworfen wird, bei der nach oxidativer Aufarbeitung mit 5 Äquivalenten Natriumhydroperoxid (g) ein Diastereomerenmischung der beiden Alkohole im Verhältnis von 81 : 19 erhalten werden. Nach Diastereomerenentrennung mit HPLC wird die Hydroxygruppe als Tertiärbutyldimethylsilylether durch Umsetzung mit Tertiärbutyldimethylsilyltriflat, 2,6-Lutidin bei 0°C in Methylenchlorid geschützt (h). Ozonolyse der Doppelbindung bei -78°C unter Aufwärmen auf Raumtemperatur in Methylenchlorid/Methanol 20 : 1 und Aufarbeitung mit Triphenylphosphin (i) und Pinnick-Oxidation des Aldehyds mit Natriumchlorit, Natriumdihydrogenphosphat, 2,3-dimethyl-but-2-en in 3 Stunden in Tertiärbutanol/Wasser-Gemisch (k) führt zur Carbonsäure. Es wird die Zwischenstufe der Formel I erhalten, worin zwei Hydroxygruppen als cyclisches Acetal und die b-Hydroxygruppe als tert.-Butyldimethylsilylether geschützt sind. Beide Schutzgruppen lassen sich bei Bedarf auf literaturbekannte Weise entfernen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Präparative Methoden

Alle Umsetzungen metallorganischer Reagenzien und alle Reaktionen in absoluten Lösemitteln werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die verwendeten Glasapparaturen werden vor Versuchsbeginn mehrmals im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und mit getrocknetem Argon der Firma Linde belüftet. Wenn nicht anders angegeben, werden sämtliche Reaktionsansätze magnetisch gerührt.

Methylenchlorid wird über eine basische Aluminiumoxidsäule der Aktivitätsstufe I (Woelm) getrocknet. Diethylether wird nach Vortrocknung auf einer basischen Aluminiumoxidsäule über eine 8 : 1 Natrium/Kalium-Legierung refluxiert bis zur stabilen Blaufärbung des Benzophenon-Indikators und vor der Verwendung frisch abdestilliert. Das Tetrahydrofuran (THF) wird über KOH vorgetrocknet, über eine mit basischem Aluminiumoxid beschickte Säule filtriert und anschließend über Kalium mit Triphenylmethan als Indikator destilliert.

Der Essigsäureethylester (EE) wird nach Vortrocknung über Calciumchlorid ebenso wie Hexan (Hex) vor der Verwendung zur Säulenchromatographie am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Chromatographische Verfahren

Sämtliche Reaktionen werden durch Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgel-60-Alufolien mit UV-Indikator F₂₅₄ der Firma Merck verfolgt. Als Laufmittel werden zumeist Lösemittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) verwendet. Zum Sichtbarmachen nicht UV-aktiver Substanzen bewährt sich meist Anisaldehyd/ Eisessig/ Schwefelsäure (1 : 100 : 1) als Standard-Tauchreagenz.

Die präparative Säulenchromatographie wird an Kieselgel-60 der Firma Merck (0,04–0,063 mm, 230–400 mesh) durchgeführt, wobei als Eluens Lösemittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) bzw. Diisopropylether dienen.

Im analytischen, wie auch im präparativen Maßstab werden die hochdruckflüssigkeitschromatographischen Trennungen (HPLC) auf Modulsystemen der Firmen Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Säulen und Schreiber), Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) und Milton-Roy (Integrator CI-10) durchgeführt. Für die analytische HPLC wird zumeist eine Knauer-Säule (4 · 250 mm) mit 5 µm Nucleosil und für die präparative HPLC eine Säule (16 · 250 mm, 32 · 250 mm bzw. 64 · 300 mm) mit 7 µm oder 5 µm Nucleosil 50 verwendet.

Färbereagenzien

Färbereagenz I (FI): 1 g Cer(IV)sulfat in 10 mL konz. Schwefelsäure und 90 mL Wasser liefert mit den meisten reduzierbaren Verbindungen intensiv blaue Farbreaktion beim Trocknen.

Färbereagenz II (F II): Eine 10%ige ethanolische Lösung von Molybdätophosphorsäure stellt ein weiteres Tauchreagenz zum Nachweis ungesättigter und reduzierbarer Verbindungen dar. Im Unterschied zum Färbereagenz I zeigt das Molybdat-Färbereagenz, speziell auf einige Funktionalitäten ansprechend, ein breiteres Farbspektrum bei praktisch gleicher Zuverlässigkeit.

Färbereagenz III (F III): 1 mL Anisaldehyd in 100 mL Ethanol und 2 mL konz. Schwefelsäure stellt ein äußerst empfindliches Färbereagenz dar, daß zudem auch das wohl breiteste Farbspektrum zeigt.

Färbereagenz IV (F IV): Das Vanillin-Tauchbadreagenz ist ähnlich empfindlich, wie das Anisaldehyd-Färbereagenz und zeigt wie dieses ein nahezu breites Farbspektrum.

Färbereagenz V (F V): 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 25 mL Ethanol, 8 mL Wasser und 5 mL konz. Schwefelsäure stellt ein hervorragendes, selektiv schon ohne Erwärmung auf Aldehyde und etwas langsamer auf Ketone ansprechendes, Tauchreagenz dar.

Färbereagenz VI (F VI): Eine 0.5%ige wässrige Lösung von Kaliumpermanganat zeigt durch Entfärbung oxidierbare Gruppen an, wobei ungesättigte, nicht aromatische Struktureinheiten spontan ohne Erwärmung reagieren.

NMR-Spektroskopie

Die ^1H -NMR-Spektren werden mit einem AC 250, AM 270 oder AMX 500 Spektrometer der Firma Bruker mit den Substanzen als Lösung in deuterierten Lösemitteln und Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgt nach den Regeln erster Ordnung. Ist eine auftretende Signalmultiplizität damit nicht zu erklären, erfolgt die Angabe des beobachteten Liniensatzes. Zur Bestimmung der Stereochemie wird die NOE-Spektroskopie (Nuclear Overhauser Effect) verwendet.

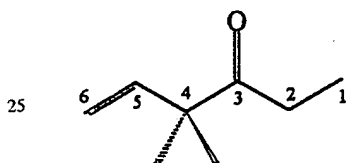
Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett), ddd (6-Liniensystem bei zwei gleichen Kopplungskonstanten bzw. ein 8-Liniensystem bei drei verschiedenen Kopplungskonstanten), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multipllett), mc (zentriertes Multipllett), br (breit) und v (verdecktes Signal).

Die ^{13}C -NMR-Spektren werden mit einem AC 250 der Firma Bruker mit CDCl_3 -Signal bei 77,0 ppm als internem Standard vermessen, wobei die Protonenresonanzen breitbandentkoppelt werden.

Herstellungsvorschrift 1

Darstellung von 4,4-Dimethyl-hex-5-en-3-on

20



25

Keton $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$
 $M = 126.19 \text{ g/mol}$
 $\text{C } 76.1\% \text{ H } 11.2\% \text{ O } 12.7\%$

30

In einem Dreihalsrundkolben mit Innenthermometer und Teflon-Septum-Weiterleitung werden 17 g Magnesiumspäne in 100 mL abs. THF vorgelegt. Die Oberfläche des Mg wird durch einige Kriställchen Iod aktiviert und noch einige Tropfen Chloro-3-Methyl-But-2-en bei Raumtemperatur zugegeben.

Nach 10 min wird die Lösung auf -15°C abgekühlt und 27 mL 1-Chlor-3-methylbut-2-en (239 mmol) in 100 mL abs. THF über einen Zeitraum von etwa 4 h zugetropft.

Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 30 min nachgerührt. Die fertige Grignard-Lsg. wird vom Magnesiumrest abdekantierend in einen Tropftrichter des zweiten Reaktionsgefäßes durch Argonüberdruck transferiert. Nun wird die Grignard-Lösung zu 41.7 mL (476 mmol) Propansäurechlorid in 100 mL abs. THF bei -78°C über ca. 2 h zugetropft. Die wird Lösung auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, 1 h nachgerührt und schließlich auf 500 mL Eiswasser gegossen.

Die Phasen werden getrennt, die wäßrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 600 mL 2M NaOH und 300 mL Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Entfernung des Solvens am Rotationsverdampfer wird das verbleibende Rohprodukt über eine Vigreux-Kolonne im Wasserstrahlvakuum bei ca. 35°C destilliert (Lit.: 73°C bei 40 Torr). Es wurden 22.45 g (74.6%) sauberes Produkt, als klare Lösung, erhalten.

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3) für das Keton: δ in ppm =
 1.01 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H, H-1); 1.23 (s, 6H, H-3); 2.49 (q, $J = 14.5, 7.25 \text{ Hz}$, 2H, H-2); 5.10 (dd, $J = 3.2, 0.8 \text{ Hz}$, 1H, H-5); 5.16 (dd, $J = 3.1, 0.8 \text{ Hz}$, 1H, H-5); 5.93 (dd, $J = 17.5, 10.6 \text{ Hz}$, 1H, H-4).

^{13}C -NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ in ppm =
 8.0; 23.4; 30.4; 50.5; 113.8; 142.6; 213.5.

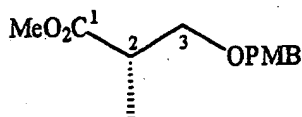
IR (KBr-Film): ν in cm^{-1} =
 3087 m; 2976 vs; 2938 s; 2879 m; 1840 w; 1712 vs; 1634 m; 1463 m; 1414 m; 1378 m; 1363 m; 1343 m; 1204 w; 1173 w; 1100 s; 1048 w; 1021 m; 1002 m; 972 m; 919 s; 823 w; 806 w; 681 m.

MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e =
 127[M+H]; 126 [M $^+$]; 90; 73; 70; 69; 66; 57.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$: ($M = 126 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$)

65

Darstellung von (+)-(2S)-[3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-methyl] propansäure-methylester

R2-PMB $C_{13}H_{18}O_4$

M = 238.28 g/mol

C 65.5% H 7.6% O 26.9%

Zu 0.4 g (10 mmol; 60%ige Form) Natriumhydrid in 50 mL abs. Diethylether werden bei Raumtemperatur unter Argon langsam 13.8 g (100 mmol) para-Methoxybenzylalkohol in 30 mL abs. Diethylether gelöst, zugegeben und noch 30 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Lösung gelblich einfärbt.

Die Reaktionslösung wird auf ca. -5°C abgekühlt und dann langsam mit 10.13 mL (100 mmol) Trichloracetonitril versetzt und über 4 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, wobei sich die Lösung trüb orange-braun verfärbt. Die rohe Lösung wird am Rotationsverdampfer konzentriert, mit 100 mL einer Hex/MeOH-Lsg. (98 : 2) versetzt und die ausgefallenen Salze über eine Kieselgel/Celite beschickte G3-Fritte filtriert. Die Salze werden noch dreimal mit ca. 50 mL der Hex/MeOH-Lsg. nachgewaschen und einrotiert.

Zu einer Lösung des Rohimidats in 100 mL abs. CH_2Cl_2 werden 6.66 g (56.38 mmol) (S)-Roche'säuremethylester zugegeben und auf ca. -5°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden unter kräftigem Rühren 5 Tropfen Trifluormethansulfonsäure (kat. Menge) vorsichtig zugetropft, wobei sofort Trichloracetimidatsalze auszufallen beginnen.

Die Lösung wird über Nacht auftauen gelassen, die ausgefallenen Salze über eine Kieselgel/Celite beschickte Fritte filtriert, die Salze noch mit 100 mL einer CH_2Cl_2 /Hex-Lsg. (2 : 1) nachgewaschen und einrotiert.

Nach chromatographischer Reinigung über eine 5 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule wurden 12.64 g (94.2%) nur sehr leicht verunreinigten Produktes erhalten.

R_F-Wert (Hex/EE = 3 : 1) ≈ 0.56

F II (rotviolett);

F III (grau)

 ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3) von R2-PMB: δ in ppm =

1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2- CH_3); 2.77 (tq, J = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 2-H); 3.45 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H, 3-H); 3.63 (dd, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H, 3-Hb); 3.69 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$); 3.80 (s, 3H, Ar- OCH_3); 4.45 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Ar}$); 6.87 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2H, Ar-H); 7.24 (dt, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H, Ar-H).

 ^{13}C -NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

13.9; 40.0; 51.6; 55.1; 71.5; 72.6; 113.6; 129.1; 130.1; 159.0; 175.2.

IR(KBr-Film): ν in cm^{-1} =

2951 m; 2906 m; 2860 m; 2838 m; 1738 vs; 1612 s; 1586 w; 1513 vs; 1462 m; 1436 m; 1363 m; 1302 m; 1248 vs; 1200 s; 1175 s; 1090 s; 1035 s; 996 w; 828 m; 759 w.

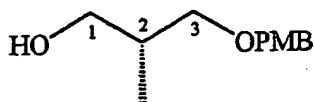
MS (EI, eV, 200°C): m/e =238 [M^+]; 137; 121; 109; 89; 87; 78; 77; 65; 59.Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +8.4$ (c = 1.49; CHCl_3) $C_{13}H_{18}O_4$ (M = 238.38 g \cdot mol $^{-1}$) EA:

ber.: C: 65.53% H: 7.61%

gef.: C: 65.26% H: 7.48%

Beispiel 2

Darstellung von (+)-(2R)-[3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-methyl]propanol



10
R3-PMB $C_{12}H_{18}O_3$
M= 210.27 g/mol
C 68.5% H 8.6% O 22.8%

15 In 1 L abs. THF werden 12.64 g (53,08 mmol) R2-PMB bei $-20^{\circ}C$ vorgelegt. Nun werden langsam 132.7 mL (159,2 mmol) einer 1.2 M DIBAH in Toluol-Lsg. über einen Tropftrichter zugegeben, 1 h bei $-20^{\circ}C$ nachgerührt, auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und bis zum vollständigen Umsatz weitergerührt.

Zum Reaktionsabbruch werden 18 mL MeOH bei ca. $-10^{\circ}C$ sehr vorsichtig, langsam zugegeben. Um die Al-O-Bindung aufzubrechen werden anschließend 55 mL ges. NH_4Cl -Lsg. ebenfalls sehr vorsichtig zugetropft und die Lösung unter Rühren mit dem KPG-Rührer über Nacht auftauen gelassen.

20 In aller Regel erhält man bei dieser Aufarbeitung sehr gut filtrierbare, kristalline Aluminiumsalze. Nach Filtration und Entfernung des Solvens am Rotationsverdampfer wurden 8.44 g Rohprodukt erhalten. Das schon recht saubere Rohprodukt wird über eine 1 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule chromatographiert. Es wurden schließlich 7 g Reinprodukt (91.4%) erhalten.

25 R_f -Wert (Hex/EE= 3 : 1) ≈ 0.23

F II (rotviolett);

F III (grau)

30 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$) von R3-PMB: δ in ppm =
 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-4); 2.04 (mc, 1H, H-3); 2.72 (br, 1H, H-1); 3.39 (dd, J = 8.1, 8.0 Hz, 1H, H-5); 3.51 (dd, J = 4.8, 4.7 Hz, 1H, H-5); 3.58 (mc, 2H, H-2); 3.80 (s, 3H, H-9); 4.44 (s, 2H, H-6); 6.88 (d(t), J = 8.7, (2.0) Hz, 2H, H-8); 7.24 (d(t), J = 8.7, (1.9) Hz, 2H, H-7).

35 ^{13}C -NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =
 13.4; 35.4; 55.1; 67.5; 72.9; 74.8; 113.7; 129.1; 130.0; 159.1.

40 IR(KBr-Film): ν in cm^{-1} =
 3425 br; 2957 s; 2908 s; 2872 s; 2060 w; 1884 w; 1721 w; 1613 s; 1586 m; 1513 vs; 1464 m; 1363 m; 1302 m; 1248 vs;
 1174 m; 1090 s; 1036 vs; 820 s; 757 w.

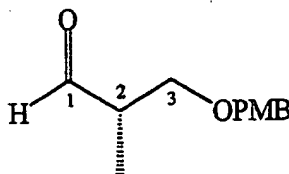
MS (EI, 70 eV, $40^{\circ}C$): m/e =
 210 [M^+]; 137; 121; 109; 89; 78; 77; 55; 52; 51.

45 Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +16.6 (c = 1.16; CHCl_3)$

$C_{12}H_{18}O_3$: (M = 210.14 g \cdot mol $^{-1}$) EA:
 ber.: C: 68.55% H: 8.64%;
 gef.: C: 68.27% H: 8.45%.

Beispiel 3

Darstellung von (+)-(2S)-[3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-methyl]propanal



65
R4-PMB $C_{12}H_{16}O_3$
M= 208.25 g/mol
C 69.2% H 7.7% O 23.0%

In einem 500 mL-Dreihalsrundkolben mit Innenthermometer werden 5.1 mL (58 mmol) Oxalylchlorid in 80 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Nun werden 9.26 (131,75 mmol) mL DMSO zugegeben und 15 min nachgerührt.

Zur Lösung werden 11.075 g (52,7 mmol) R3-PMB in 40 mL abs. CH_2Cl_2 zugegeben, 30 min nachgerührt, wobei die Temperatur auf etwa -40°C ansteigen darf. Man gibt nun 46 mL Hünigbase (5 eq) hinzu, rührt 30 min nach und entfernt dann das Kühlbad.

Bei 0°C werden 200 mL Eiswasser zugefügt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges. NH_4Cl -Lsg., H_2O , ges. NaHCO_3 -Lsg., H_2O und Brine gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Der verbleibende Rohaldehyd 9.55 g (87.1% Ausbeute) wird aufgrund der Racemerisierungsgefahr so gleich weiter umgesetzt.

R_f -Wert (Hex/EE= 3 : 1) ≈ 0.41

F II (rotviolett);

F V (spontan orange)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) für R4-PMB: δ in ppm =

1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-3); 2.65 (qddd, $J = 7.0, 7.0, 5.2, 1.6$ Hz, 1H, H-2); 3.60 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H, H-4); 3.66 (dd, $J = 9.4, 6.7$ Hz, 1H, H-4); 3.81 (s, 3H, H-8); 4.46 (s, 2H, H-5); 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-6); 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-7); 9.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

10.6; 46.6; 55.1; 69.7; 72.8; 113.7; 129.1; 129.9; 159.1; 203.8.

IR (KBr-Film): ν in cm^{-1} =

2959 m; 2935 m; 2906 m; 2858 m; 2838 m; 2724 w; 1724 s; 1612 m; 1586 w; 1514 vs; 1463 m; 1360 w; 1302 m; 1248 vs; 1174 m; 1095 s; 1035 s; 966 w; 930 w; 820 m; 757 w.

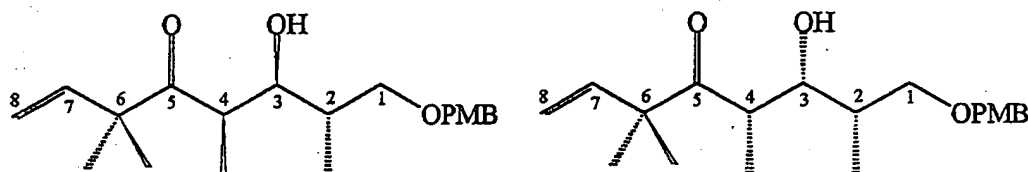
MS (EI, 70 eV, 200°C): m/e =

208 [M^+]; 152; 137; 135; 121; 109; 91; 86; 84; 78; 77; 65; 63; 51.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: ($M = 208.1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$)

Beispiel 4

Darstellung von (2S, 3S, 4R)-[3-Hydroxy-1-([4-methoxyphenyl]methoxy)-2,4,6,6-tetramethyl]-oct-7-en-5-on und (2S, 3R, 4S)-[3-Hydroxy-1-([4-methoxyphenyl]methoxy)-2,4,6,6-tetramethyl]-oct-7-en-5-on



R5-1-PMB $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$

$M = 334.45 \text{ g/mol}$

C 71.8% H 9.0% O 19.1%

R5-2-PMB $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$

$M = 334.45 \text{ g/mol}$

C 71.8% H 9.0% O 19.1%

Zu 25.7 mL (182 mmol) Diisopropylamin in 250 mL abs. THF werden bei -20°C langsam 106.4 mL (169.6 mmol) einer 1.6 M $n\text{BuLi}$ -Lsg. in Hexan zugegeben und 30 min nachgerührt. Die LDA-Lsg. wird nun auf -90°C abgekühlt, 20.84 g (165 mmol) des 4,4-Dimethyl-Hex-5-en-3-ons zugefügt und 30 min nachgerührt.

Bei -90°C wird der frisch dargestellte Rohaldehyd (≈ 109.3 mmol ex 23.14 g R3-PMB), gelöst in etwas abs. THF, zu der Enolat-Lsg. langsam zugeotropft. Nach DC-Kontrolle ist die Reaktion nach ca. 10 min bereits vollständig abgelaufen.

Nun wird das Kühlbad entfernt und einige Milliliter Wasser zugefügt. Die organische Phase wird anschließend abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach chromatographischer Reinigung über eine 5 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule wurden 31.8 g (86.5%) Diastereomerenmisch über die zwei Stufen (Oxidation und Aldol-Addition) erhalten. Bei kleineren Mengen kann die Diastereomeren-trennung durch zweifache Chromatographie erfolgen. Bei größeren Mengen empfiehlt sich eine HPLC-Trennung bzw. eine Diastereomeren-trennung auf der nachfolgenden Stufe (größerer R_f Wert-Unterschied).

R_f -Wert von R5-1-PMB (Hex/EE= 3 : 1 ≈ 0.44 F III (blaugrau)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) von R5-1-PMB: δ in ppm =

0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2- CH_3); 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4- CH_3); 1.22 (s, 3H, 6a- CH_3); 1.25 (s, 3H, 6b- CH_3); 1.81 (br m,

1H, 2-H); 3.15 (qd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H, 4-H); 3.45 (dd, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H, 1a-H); 3.51 (m, 1H, 1b-H); 3.52 (s, 1H, 3-OH); 3.59 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H, 3-H); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.44 (dd, J = 16.4, 11.6 Hz, 2H, OCH₂Ar); 5.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H, 8a-H); 5.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H, 8b-H); 5.88 (dd, J = 17.2, 10.6 Hz, 1H, 7-H); 6.88 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.25 (mc, 2H, CH_{arom}).

5

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

10.7; 14.1; 23.0; 23.2; 36.1; 41.0; 51.6; 55.1; 72.4; 72.8; 73.3; 113.7; 115.1; 129.1; 130.5; 141.4; 159.0; 218.5.

IR (KBr-Film): ν in cm⁻¹ =

10 3497 br; 2971 s; 2935 s; 2876 m; 1692 s; 1633 m; 1613 m; 1586 w; 1514 vs; 1463 m; 1414 w; 1378 w; 1363 w; 1302 m; 1248 vs; 1173 m; 1087 s; 1036 s; 1010 m; 992 m; 981 m; 923 w; 824 m; 756 w.

MS (EI, 70 eV, 80°C): m/e =

334 [M⁺]; 316 (M-H₂O); 287; 241; 227; 213; 208; 207; 197; 190; 175; 149; 137; 121; 69.

15

Drehwert: [α]_D²⁰ = -14.2 (c = 0.675; CHCl₃)

C₂₀H₃₀O₄: (M = 334.2 g · mol⁻¹) EA:

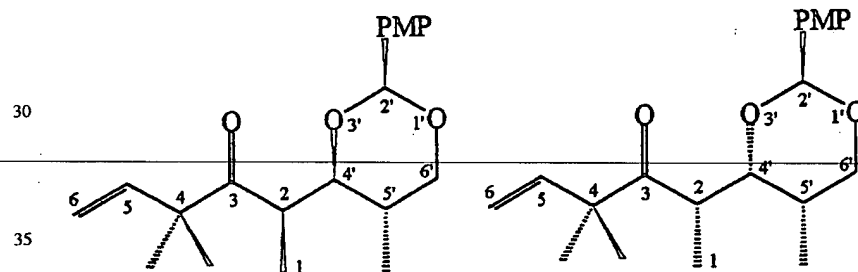
ber.: C: 71.82% H: 9.04%

20

gef.: C: 71.82% H: 8.95%

Beispiel 5

25 Darstellung von [2R, 2-(2S, 4S, 5S)]-[4,4-Dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]]hex-5-en-3-on und [2S, 2-(2S, 4R, 5R)]-[4,4-Dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]]hex-5-en-3-on



R6-1-PMP C₂₀H₃₀O₄

M = 334.45 g/mol

C 71.8% H 9.0% O 19.1%

40

R6-2-PMP C₂₀H₃₀O₄

M = 334.45 g/mol

C 71.8% H 9.0% O 19.1%

In 250 mL abs. CH₂Cl₂ mit ca. 3 g zerstoßenem, aktiviertem 4A Molsieb, werden 8.43 g (25.22 mmol) R5-1-PMB bei -15°C vorgelegt.

45

Nun werden langsam 6.9 g (30.26 mmol) DDQ fest zugegeben, wobei sich die Lösung sogleich tiefblau, aufgrund der Charge-Transfer-Bildung färbt. Die Reaktionslösung wird nun langsam, über einen Zeitraum von etwa 3 h auf 0°C erwärmen gelassen.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung über eine mit Kieselgel beschickte lange G3-Fritte filtriert und die Fritte noch mit CH₂Cl₂ und 4 : 1-Hex/EE nachgewaschen. Nach Entfernung des Solvens am Rotationsverdampfer und chromatographischer Reinigung über eine 5 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule erhielt man 7.2 g (86%) sehr sauberen Produktes (R6-1-PMP) und noch 0.69 g Edukt-Produkt-Mischfraktion.

50

(In dieser Reaktion verwendetes Gemisch der Diastereoisomeren von R5-PMB lassen sich nach erfolgter Acetalisierung relativ leicht, chromatographisch trennen):

55

R_F-Wert von R6-1-PMB (Hex/EE = 3 : 1) ≈ 0.53 F III (blaugrau)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) von R6-1-PMP: δ in ppm =

0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 5'-CH₃); 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 1-H); 1.27 (d, J = 3.6 Hz, 6H, 4a u. 4b-CH₃); 1.96 (mc, 1H, 5'-H); 3.27 (qd, J = 6.9, 4.1 Hz, 1H, 2-H); 3.48 (t(dd), J = 11.3 Hz, 1H, 6a'-H); 3.76 (dd, J = 9.9, 4.1 Hz, 1H, 4'-H); 3.79 (s, 1H, OCH₃); 4.06 (dd, J = 11.3+4.7 Hz, 1H, 6b'-H); 5.17 (d, J = 10.7 Hz, 1H, 6a-H); 5.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H, 6b-H); 5.38 (s, 1H, -O₂CHAr); 6.01 (dd, J = 17.6, 10.7 Hz, 1H, 5-H); 6.86 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.39 (mc, 2H, CH_{arom}).

60

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

12.6; 12.8; 24.0; 24.3; 32.1; 43.4; 51.3; 55.2; 72.8; 82.3; 100.6; 113.4; 114.2; 127.1; 131.0; 142.6; 159.7; 213.1.

65

IR (KBr-Film): ν in cm⁻¹ =

3082.9 w; 2968.4 s; 2936.3 s; 2875.5 m; 2837.2 m; 1707.0 vs; 1633.1 m; 1615.4 s; 1588.0 w; 1517.9 vs; 1461.6 s; 1416.1 w; 1391.2 s; 1370.7 m; 1337.8 w; 1302.3 m; 1248.9 vs; 1171.6 m; 1115.5 s; 1077.9 s; 1035.6 s; 1012.9 s; 994.0 m; 980.2

m; 921.7 m; 828.6 s; 784.1 w; 665.2 w; 618.1 w.

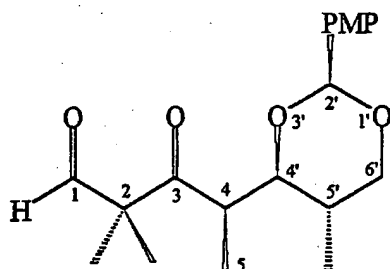
MS (EI, 70 eV, °C): m/e =
277; 263; 207; 196; 152; 137; 135; 127; 121; 83; 71; 69.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +15.5$ (c= 1.34; CHCl₃)

C₂₀H₂₈O₄: (M= 332.2 g · mol⁻¹) EA:
ber.: C: 72.26% H: 8.49%
gef.: C: 72.02% H: 8.41%

Beispiel 6

Darstellung von [4R, 2(2S, 4S, 5S)]-{2,2-Dimethyl-4-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]-3-oxo}pentanal



R7-1-PMP C₁₉H₂₆O₅
M= 334.41 g/mol
C 68.2% H 7.8% O 23.9%

In 100 mL abs. CH₂Cl₂/MeOH (1 : 1) werden 1 g (3 mmol) R6-1-PMP bei -78°C vorgelegt. Die Lösung wird nun bei -78°C bis zur leichten Blaufärbung ozonisiert. Nun wird der Ozongenerator abgeschaltet, noch Sauerstoff bis zur Entfärbung durchgeleitet und dann zum Aufbrechen des Sekundärozonides DMS im Überschuß zugegeben.

Die Reaktionslösung wird aufgrund der Explosionsgefahr sehr langsam erwärmen gelassen (> 4 h), bei -10°C zunächst das überschüssige DMS und etwas Solvens im Wasserstrahlvakuum entfernt. Der Rest des Solvens kann nun am Rotationsverdampfer ohne übermäßige Geruchsbelästigung entfernt werden.

Zur Reinigung des Rohaldehydes muß dieser schnell über eine 3 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule chromatographiert werden, da der Aldehyd auf der Säule zur Retroaldol-Zersetzung neigt.

Die Ausbeuten liegen aus diesem Grunde meist nur bei 80%, wobei im vorliegenden Fall mit 930 mg (92.4%) die beste bisher erzielte Ausbeute erhalten wurde.

R_F-Wert (Hex/EE= 3 : 1) ≈ 0.37

F III (graubraun);

F V (spontan orange)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) von R7-1-PMP: δ in ppm =

0.79 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 5'-CH₃); 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 5-H); 1.32 (s, 3H, 2a-CH₃); 1.42 (s, 3H, 2b-CH₃); 2.01 (mc, 1H, 5'-H); 3.17 (qd, J = 6.9, 3.7 Hz, 1H, 4-H); 3.50 (t(dd), J = 11.2 Hz, 1H, 6a'-H); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 3.79 (v, 1H, 4'-H); 4.06 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H, 6b'-H); 5.26 (s, 1H, -O₂CHAr); 6.85 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.33 (mc, 2H, CH_{arom}); 9.36 (s, 1H, -CHO).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

10.3; 12.2; 19.3; 20.4; 31.2; 45.0; 55.3; 61.2; 72.7; 81.2; 100.8; 113.5; 127.2; 132.0; 159.9; 200.2; 208.3.

IR(KBrFilm): ν in cm⁻¹ =

2967 m; 2938 m; 2876 w; 2838 m; 2720 w; 1734 m; 1698 vs; 1615 m; 1588 w; 1518 s; 1462 m; 1393 m; 1369 m; 1303 m; 1250 vs; 1172 m; 1127 m; 1111 m; 1076 s; 1032 s; 994 m; 973 m; 908 w; 830 m; 739 w; 707 s; 667 w.

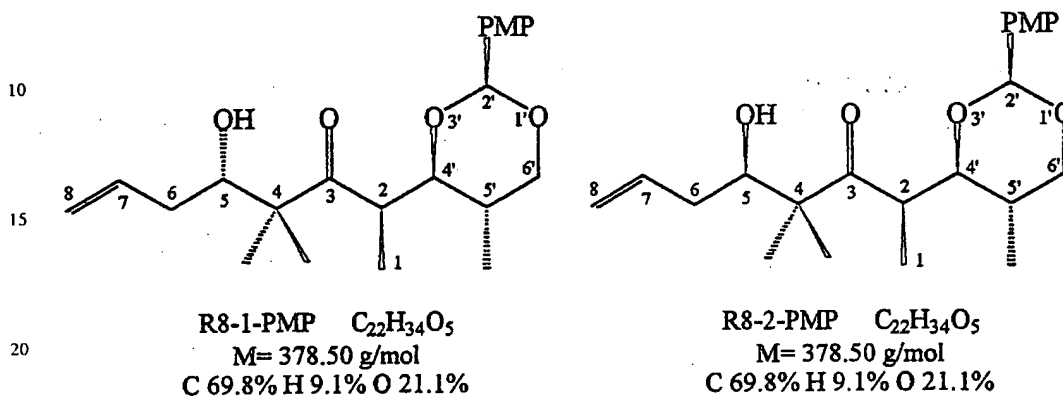
MS (EI, 70 eV, 140°C): m/e =

334[M⁺]; 333(M-H); 306(M-CO); 278; 263; 236; 207; 182; 181; 152; 137; 136; 121; 109; 99; 77; 71; 69; 55.

C₁₉H₂₆O₅: (M= 334.2 g · mol⁻¹)

Beispiel 7

Darstellung von [2R, 2(2S, 4S, 5S), 5S]-[5-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]]oct-7-en-3-on und [2R, 2(2S, 4S, 5S), 5R]-[(5-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]]oct-7-en-3-on



In 10 mL abs. Diethylether werden 494 mg (1.54 mmol) $DIPCl$ bei $-78^\circ C$ vorgelegt und mit 1.54 mL einer 1 M Allylmagnesiumbromid-Lsg. versetzt, 30 min bei $-78^\circ C$ nachgerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, wobei $MgBrCl$ ausfällt.

Nach Abkühlung des Allylboran-Reagenzes auf $-78^\circ C$ werden 490 mg (1.465 mmol) R7-1-PMP, gelöst in etwas Ether, per Injektionsapparat über einen Zeitraum von 3 h langsam zugetropft. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, die ausgefallenen Salze abfiltriert und die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Der Rückstand wird in etwas Ether aufgenommen mit 1.46 mL 3 N $NaOH$ und 0.6 mL 30%ige Wasserstoffperoxid-Lsg. versetzt und bei RT über Nacht kräftig gerührt.

Bei vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird von nachgefallenen Salzen abfiltriert, mit Ether nachgewaschen, die Phasen getrennt, die organische Phase mit ges. NH_4Cl -Lsg., Wasser und Brine ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert.

Das Rohprodukt wird anschließend über eine 3 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule chromatographiert. Man erhielt 408 mg (74%) Diastereomergemisch (81 : 19) R8-1-PMP, welches auf der präparativen HPLC-Anlage getrennt wurde.

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$) von R8-1-P1: δ in ppm =
 0.87 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, $5'-CH_3$); 1.17–1.25 (v, 9H, 1-H, 4a u. 4b- CH_3); 2.04 (m, 2H, $5'-H$ u. 6a-H); 2.22 (m, 1H, 6b-H); 2.76 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H, 5-OH); 3.40 (qd, $J = 7.1, 3.0 \text{ Hz}$, 1H, 2-H); 3.49 (t, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1H, 6a'-H); 3.73 (dd, $J = 10.0, 3.0 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H); 3.79 (s, 1H, OCH_3); 3.81 (v, 1H, 5-H); 4.07 (dd, $J = 11.3, 4.8 \text{ Hz}$, 1H, 6b'-H); 5.02 (m, 1H, 8a-H); 5.08 (m, 1H, 8b-H); 5.41 (s, 1H, $-O_2CHAR$); 5.80 (m, 1H, 7-H); 6.87 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.37 (mc, 2H, CH_{arom}).

^{13}C -NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ in ppm =
 12.7; 13.6; 19.0; 22.0; 31.7; 35.9; 43.6; 52.5; 55.1; 72.9; 75.4; 83.6; 100.8; 113.4; 117.0; 127.1; 130.5; 135.8; 159.7; 216.8.

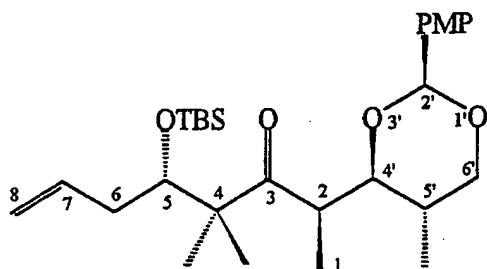
IR(KBr-Film): ν in cm^{-1} =
 3484 br; 3074 w; 2960 s; 2838 m; 1703 s; 1640 w; 1615 m; 1588 w; 1518 vs; 1463 m; 1391 s; 1369 m; 1303 m; 1250 vs; 1172 m; 1126 m; 1110 m; 1077 s; 1034 vs; 992 s; 914 w; 874 w; 829 m; 784 w.

MS (EI, 70 eV, $^\circ C$): m/e =
 376 [M^+]; 375; 335; 306; 305; 279; 277; 244; 243; 207; 170; 165; 137; 136; 135; 123; 91; 71.

$C_{22}H_{32}O_5$ ($M = 376.25 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) EA:
 ber.: C: 70.185% H: 8.57%
 gef.: C: 69.99% H: 8.52%

Beispiel 8

Darstellung von [2R, 2(2S, 4S, 5S), 5S]-4,4-Dimethyl-5-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]oct-7-en-3-on



R8-1-S1 $C_{28}H_{46}O_5Si$
 $M = 490.75 \text{ g/mol}$
 C 68.5% H 9.4% O 16.3% Si 5.7%

Bei -20°C werden in 100 mL abs. CH_2Cl_2 1.94 g (5.151 mmol) R8-1-P1 vorgelegt, mit 2.4 mL 2,6-Lutidin (4 eq) und 2.4 mL tert.-Butyldimethylsilyl-O-Triflat (2 eq) versetzt und 2–3h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit etwas ges. NH_4Cl -Lsg. und Eiswasser die Reaktion abgebrochen, die Phasen getrennt, die organische noch mit ges. NH_4Cl -Lsg., Wasser und Brine ausgeschüttelt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert.

Nach chromatographischer Reinigung über eine 10 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule erhielt man in praktisch quantitativer Ausbeute ($\approx 99\%$) R8-1-S1.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) von R8-1-S1: δ in ppm =

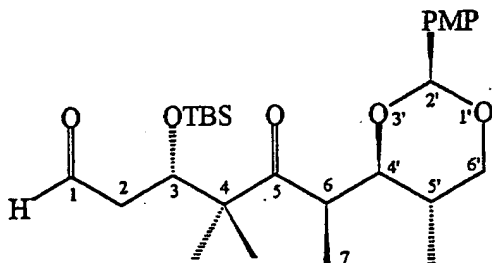
0.02 (s, 3H, Si- CH_3); 0.05 (s, 3H, Si- CH_3); 0.82 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, $5'-\text{CH}_3$); 0.88 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.14 (s, 3H, 4a- CH_3); 1.15 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H, 1-H); 1.21 (s, 3H, 4b- CH_3); 2.06 (m, 1H, $5'-\text{H}$); 2.14 (mc, 2H, 6a u. 6b-H); 3.26 (qd, $J = 6.9, 2.8 \text{ Hz}$, 1H, 2-H); 3.49 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, 6a'-H); 3.77 (s, 3H, OCH_3); 3.77 (dd, $J = 10.2, 2.8 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H); 4.09 (dd, $J = 11.3, 4.7 \text{ Hz}$, 1H, 5-H); 4.14 (dd, $J = 6.1, 4.4 \text{ Hz}$, 1H, 6b'-H); 4.91 (m, 1H, 8a-H); 4.97 (m, 1H, 8b-H); 5.38 (s, 1H, O_2CHAR); 5.81 (m, 1H, 7-H); 6.84 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.35 (mc, 2H, CH_{arom}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm =

11.4; 12.5; 18.2; 19.3; 23.4; 26.0; 31.2; 39.1; 42.9; 54.0; 55.2; 72.9; 81.9; 100.6; 113.4; 116.2; 127.2; 130.9; 136.6; 159.7; 214.6.

Beispiel 9

Darstellung von [6R, 2(2S, 4S, 5S), 3S]-[4,4-Dimethyl-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]-5-oxo]heptanal



R9-1-S1 $C_{27}H_{44}O_6Si$
 $M = 492.72 \text{ g/mol}$
 C 65.8% H 9.0% O 19.5% Si 5.7%

In 60 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20 : 1) werden 300 mg (0.61 mmol) R8-1-S1 bei -78°C vorgelegt. Die Lösung wird bei -78°C bis zur leichten Blaufärbung ozonisiert, anschließend wird noch Sauerstoff durch die Lösung geleitet, um überschüssiges Ozon zu entfernen.

Noch bei -78°C wird eine kaltgesättigte Triphenylphosphinlösung in CH_2Cl_2 im Überschuß zugegeben und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und über eine 5 : 1 -Hex/EE-Kieselgelssäule chromatographiert. Es wurden 302 mg (99.7%) R9-1-S1 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) von R9-1-S1: δ in ppm =
 0.02 (s, 3H, Si- CH_3); 0.06 (s, 3H, Si- CH_3); 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5'- CH_3); 0.85 (s, 9H, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6- CH_3); 1.14 (s, 3H, 4a- CH_3); 1.19 (s, 3H, 4b- CH_3); 2.02 (mc, 1H, 5'-H); 2.38 (ddd, $J = 16.8, 5.5, 3.0$ Hz, 1H, 2a-H); 2.48 (ddd, $J = 16.8, 4.7, 1.7$ Hz, 1H, 2b-H); 3.27 (qd, $J = 6.9, 3.0$ Hz, 1H, 5-H); 3.49 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H, 6a'-H); 3.75 (dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H, 4'-H); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 4.07 (dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H, 6b'-H); 4.65 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, 3-H); 5.39 (s, 1H, - O_2CHAr); 6.83 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.33 (mc, 2H, CH_{arom}); 9.71 (dd, $J = 3.0$ Hz, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (MHz, CDCl_3): δ in ppm =
 11.4; 12.4; 18.0; 18.9; 23.1; 25.8; 31.1; 42.9; 48.8; 53.5; 55.1; 71.0; 72.7; 81.8; 100.6; 113.3; 127.1; 130.7; 159.6; 201.3; 214.3.

IR(KBr-Film): ν in cm^{-1} =
 2957 s; 2934 s; 2856 s; 2723 w; 2253 w; 1726 vs; 1702 s; 1615 m; 1588 w; 1518 s; 1463 s; 1390 s; 1361 m; 1303 m; 1251 vs; 1172 m; 1159 w; 1125 m; 1099 s; 1079 s; 1035 s; 1005 s; 980 m; 938 w; 912 m; 836 vs; 777 s; 673 w; 648 w.

MS (EI, 70 eV, 240°C): m/e =
 493[M^+]; 435; 277; 263; 207; 171; 137; 129; 121; 83; 75; 73.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11.3$ ($c = 0.78$; CHCl_3)

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$: ($M = 492.7 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) EA:
 ber.: C: 65.82% H: 9.00%
 gef.: C: 66.05% H: 9.17%

IR(KBr-Film): ν in cm^{-1} =
 3075 w; 2956 vs; 2934 vs; 2856 s; 1703 s; 1640 w; 1616 m; 1588 w; 1518 s; 1471 m; 1462 s; 1389 s; 1360 m; 1302 m; 1251 vs; 1172 m; 1126 s; 1078 s; 1036 vs; 1004 s; 980 m; 938 w; 911 w; 836 vs; 810 m; 776 w; 671 w.

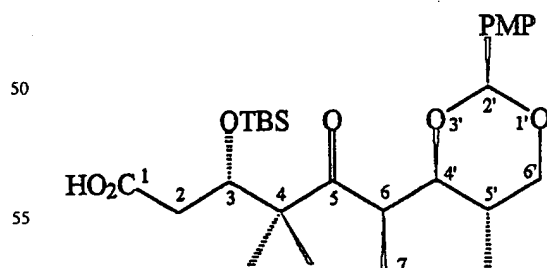
MS (EI, 70 eV, 240°C): m/e =
 491[M^+]; 433; 363; 278; 263; 252; 227; 207; 199; 185; 157; 137; 135; 121; 91; 75; 73.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.1$ ($c = 0.615$; CHCl_3)

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$: ($M = 490.7 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) EA:
 ber.: C: 68.53% H: 9.48%
 gef.: C: 68.29% H: 9.34%

Beispiel 10

Darstellung von [6R, 2(2S, 4S, 3S), 5S]-[4,4-Dimethyl-3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]-5-oxo}heptansäure



R10-1-S1 $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Si}$
 $M = 508.72 \text{ g/mol}$
 C 63.7% H 8.7% O 22.0% Si 5.5%

In 22.3 mL tert.-Butanol und 5.4 mL 2,3-Dimethyl-but-2-en werden bei Raumtemperatur 528 mg (1.07 mmol) R9-1-S1 vorgelegt. Nun wird langsam eine Lösung von 893 mg (9.82 mmol) NaClO_2 und 893 mg (7.41 mmol) NaH_2PO_4 in 8.9 mL Wasser zutropft.
 Nach ca. 5 h wird die Lösung mit verd. HCl leicht angesäuert und fünf mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische

Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine 1 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule chromatographiert. Es wurden 527 mg (96.7%) R10-1-S1 als weiße kristalline Verbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) von R10-1-S1: δ in ppm =
 0.03 (s, 3H, Si- CH_3); 0.06 (s, 3H, Si- CH_3); 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 5'- CH_3); 0.85 (s, 9H, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.12 (s, 3H, 4a- CH_3); 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 7-H); 1.22 (s, 3H, 4b- CH_3); 2.03 (mc, 1H, 5'-H); 2.31 (dd, $J = 16.5, 6.6$ Hz, 1H, 2a-H); 2.46 (dd, $J = 16.2, 3.6$ Hz, 1H, 2b-H); 3.28 (qd, $J = 6.9, 3.0$ Hz, 1H, 6-H); 3.49 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, 6a'-H); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 3.77 (dd, $J = 9.9, 3.0$ Hz, 1H, 4'-H); 4.08 (dd, $J = 11.3, 4.7$ Hz, 1H, 6b-H); 4.57 (dd, $J = 6.6, 3.6$ Hz, 1H, 3-H); 5.39 (s, 1H, - O_2CHAr); 6.84 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.34 (mc, 2H, CH_{arom}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ in ppm =
 11.6; 12.5; 18.0; 19.1; 22.5; 25.8; 31.3; 39.2; 43.2; 53.5; 55.1; 72.7; 72.9; 82.1; 100.6; 113.4; 127.1; 130.7; 159.6; 176.8; 214.1.

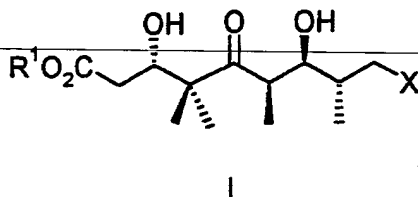
IR(KBr-Film): ν in cm^{-1} =
 2959 s; 2936 s; 2883 m; 2855 m; 1707 vs; 1616 m; 1588 w; 1519 s; 1464 m; 1429 w; 1388 m; 1371 w; 1360 w; 1313 m; 1251 vs; 1220 w; 1172 m; 1160 w; 1123 m; 1101 s; 1077 m; 1041 m; 1029 m; 1010 m; 996 m; 982 m; 952 w; 939 w; 836 s; 776 s; 687 w; 670 w.

MS (EI, 70 eV, 280°C): m/e =
 509[M^+]; 508(M-H); 451; 315; 297; 266; 227; 207; 187; 171; 153; 145; 137; 135; 121; 101; 83; 75; 50.

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Si}$ ($M = 508.7 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) EA:
 ber.: C: 63.75% H: 8.72%
 gef.: C: 63.63% H: 8.91%

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

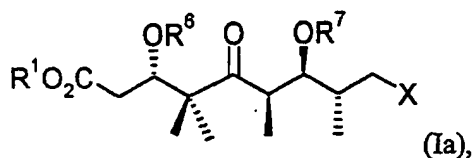


worin
 R^1 Wasserstoff; C_1 - C_6 -Alkyl, oder Benzyl und
 X OH, Halogen, - SO_2Ph , - SO_2B oder



mit
 R^2 in der Bedeutung von Wasserstoff oder Methyl,
 B in der Bedeutung von C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Perfluoralkyl und
 n in der Bedeutung von 0 oder 1
 bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeine Formel Ia

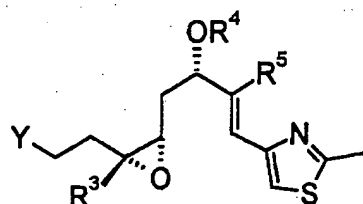


worin
 R^1 Wasserstoff; C_1 - C_6 -Alkyl, oder Benzyl,
 R^6 (R^8)(R^9)(R^{10})Si oder ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest
 R^7 eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe
 X OH, Halogen, - SO_2Ph , - SO_2B oder



mit
 R^2 in der Bedeutung von Wasserstoff oder Methyl,
 B in der Bedeutung von C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Perfluoralkyl und
 n in der Bedeutung von 0 oder 1
 bedeuten.

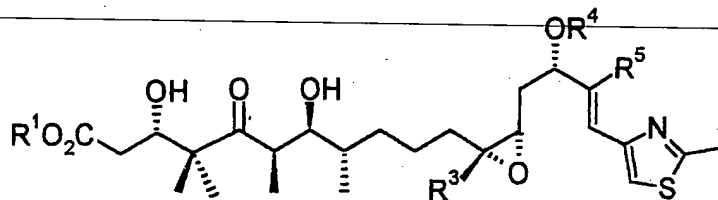
3. Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

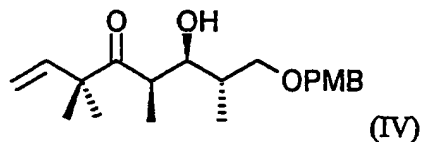
worin
 Y OH, Brom, Iod
 R^3 Wasserstoff oder Methyl,
 R^4 eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe und
 R^5 C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten.

4. Verbindung der allgemeinen Formel III



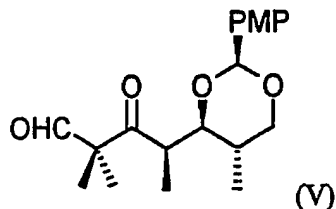
worin
 R^1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, oder Benzyl,
 R^3 Wasserstoff oder Methyl,
 R^4 eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe und
 R^5 C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten.

5. Die Verbindung der Formel IV



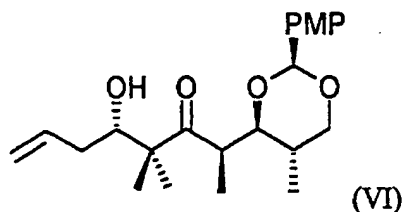
(IV)

worin PMB für p-Methoxybenzyl steht.
 6. Die Verbindung der Formel V

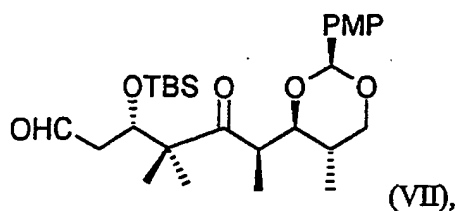


(V)

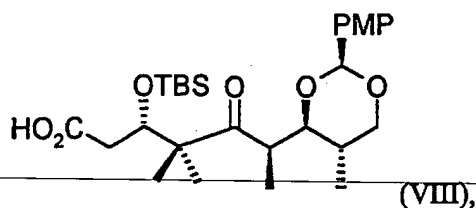
worin PMP für p-Methoxyphenyl steht.
 7. Die Verbindung der Formel VI



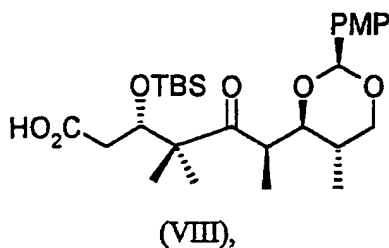
worin PMP für p-Methoxyphenyl steht.
8. Die Verbindung der Formel VII



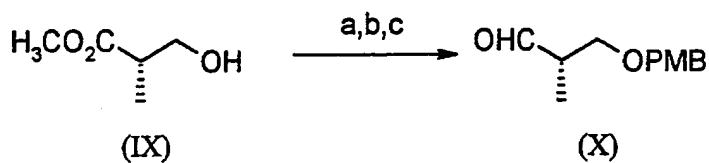
worin PMP für p-Methoxyphenyl und TBS für tert-Butyldimethylsilyl stehen.
9. Verbindungen der Formel (VIII),



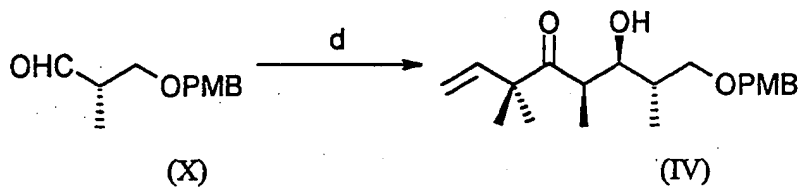
worin PMP für p-Methoxyphenyl und TBS für tert-Butyldimethylsilyl stehen.
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII)



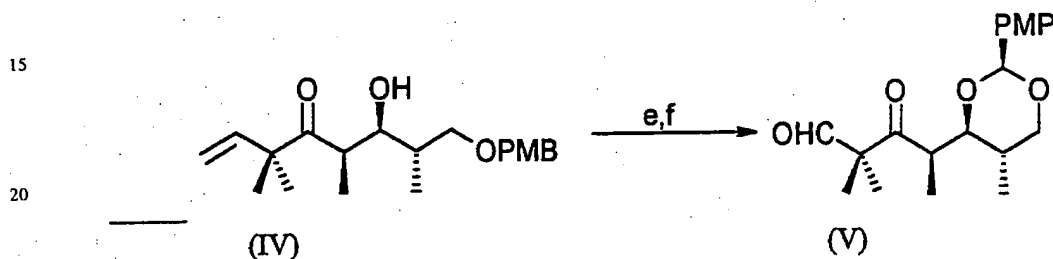
dadurch gekennzeichnet, daß in an sich bekannter Weise in einem Schritt 1



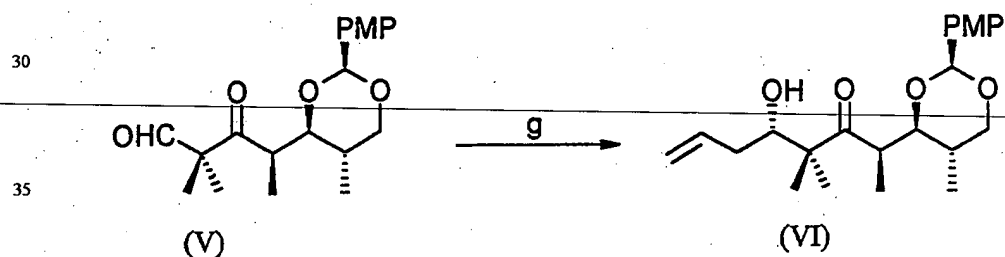
die Hydroxyfunktion von Methyl-3-hydroxy-(2S)-methylpropionat (IX) als p-Methoxybenzylether durch Umsetzung mit p-Methoxy-benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (PMBTCAI) geschützt wird (a), der Ester mit Diisopropylaluminiumhydrid unter bekannten Bedingungen zum Alkohol reduziert wird (b) und der Alkohol anschließend mit Oxalylchlorid in DMSO zum Aldehyd (X) oxidiert wird und
in einem Schritt 2



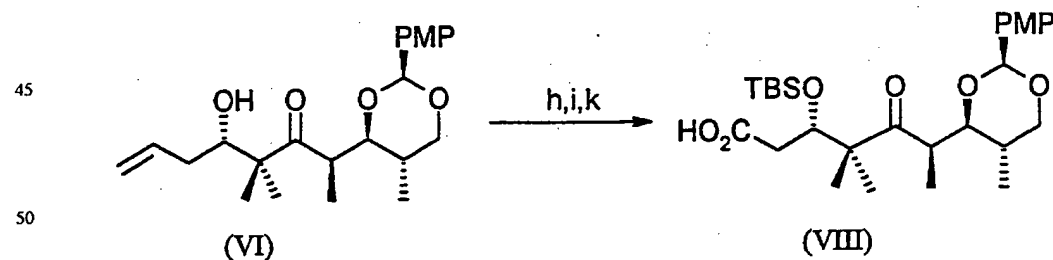
10 der erhaltene Aldehyd (X) mit dem aus Lithiumdiisopropylamid und 2,2-Dimethyl-1-hexen-4-on erzeugten Lithiummenolat umgesetzt wird zu Verbindung (IV) und in einem Schritt 3



25 die sekundäre Alkoholfunktion des erhaltenen Ketons (IV) gemeinsam mit der primären Alkoholfunktion als Benzylidenacetal geschützt wird (e), die terminale Vinylgruppe mit Ozon gespalten wird und in einem Schritt 4



40 der erhaltene Aldehyd (V) mit Allylboran (g) in den Allylalkohol (VI) überführt wird und in einem Schritt 5



55 die Alkoholfunktion mit Tertiärbutyldimethylsilyltriflat in Methylchlorid umgesetzt wird (h), die terminale Vinylgruppe mit Ozon gespalten wird (i), und der Aldehyd mit Natriumchlorit, Natriumdihydrogenphosphat, 2,3-dimethyl-but-2-en zur Carbonsäure (VIII) oxidiert wird, die gegebenenfalls in einen Ester überführt werden kann.

60

65